

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.002
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250207.1723.009\(2025-02-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250207.1723.009(2025-02-07))

Sab 在性别差异性急性肝损伤小鼠中的作用机制研究^{*}

蒋逍达,黄旭,张军[△]

(武汉大学人民医院消化内科/消化系统疾病湖北省重点实验室,武汉 430060)

[摘要] **目的** 研究 SH3 结构域结合蛋白(Sab)在性别差异性急性肝损伤小鼠中的作用机制。**方法** 将雌性小鼠和雄性小鼠随机分为对照组、乙酰氨基酚(APAP)急性肝损伤组、Ad-Sab 组、雌激素受体拮抗组和雌激素受体激活组。各组小鼠在完成对应处理后收集肝脏组织、血清,随即进行 ALT、AST 检测,苏木精-伊红(HE)染色和 Western blot 实验。**结果** APAP 急性肝损伤组雄性小鼠肝脏细胞质和线粒体中磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)活性高于雌性小鼠,差异有统计学意义($P<0.05$);雄性小鼠 Sab 表达水平低于雌性小鼠,差异有统计学意义($P<0.05$)。Ad-Sab 组中,注射 Ad-Sab 的雄性小鼠肝脏损伤程度大于注射 Ad-lacZ 的雄性小鼠,Sab 表达水平、ALT 水平高于后者,差异有统计学意义($P<0.05$)。雌激素受体拮抗组雌性小鼠仅采用富维司琼处理时,Sab 表达水平随富维司琼剂量增加而提高;采用 Ad-Sab+富维司琼处理的雌性小鼠在给予 APAP 200 mg/kg 4 h 后,肝脏损伤程度大于 Ad-lacZ+富维司琼处理的雌性小鼠,ALT 水平高于后者,差异有统计学意义($P<0.05$)。雌激素受体激活组雄性小鼠受丙基吡唑三醇(PPT)保护,肝脏组织损伤小于对照组雄性小鼠,ALT 水平低于对照组雄性小鼠,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Sab 的表达水平决定了 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)依赖急性药物性肝损伤的严重程度。雌性小鼠肝脏 Sab 蛋白水平表达更低,对肝损伤具有明显抵抗力。

[关键词] 肝损伤;对乙酰氨基酚;性别差异性;SH3 结构域结合蛋白
[中图分类号] R345.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0567-06

Mechanism of Sab in sexual dimorphism of acute liver injury in mice^{*}

JIANG Xiaoda, HUANG Xu, ZHANG Jun[△]

(Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University/Hubei
Key Laboratory of Digestive System Diseases, Wuhan, Hubei 430060, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of SH3 domain binding protein (Sab) in sex-differential acute liver injury in mice. **Methods** Female and male mice were randomly divided into control group, acetaminophen (APAP)-induced acute liver injury group, Ad-Sab group, estrogen receptor antagonist group and estrogen receptor agonist group. After corresponding treatments, liver tissues and serum were collected for ALT/AST detection, hematoxylin-eosin (HE) staining and Western blot analysis. **Results** In the APAP-induced acute liver injury group, male mice showed significantly higher p-JNK activity in hepatic cytoplasm and mitochondria than female mice ($P<0.05$). Male mice had lower Sab expression levels than female mice ($P<0.05$). In the Ad-Sab group, male mice injected with Ad-Sab showed more severe hepatic injury, higher Sab expression and elevated ALT levels compared with Ad-lacZ injected male mice ($P<0.05$). In the estrogen receptor antagonist group, fulvestrant-treated females showed dose-dependent increases in Sab expression. Female mice treated with Ad-Sab plus fulvestrant showed more severe liver injury and higher ALT levels than those receiving Ad-lacZ plus fulvestrant after 4 h of 200 mg/kg APAP administration exhibited more severe liver injury and higher ALT levels than controls ($P<0.05$). PPT-protected males in the estrogen receptor agonist group showed reduced hepatic damage and lower ALT levels compared with control male mice ($P<0.05$). **Conclusion** Sab expression level determines the severity of JNK-dependent acute drug-induced liver injury. Female mice have lower hepatic Sab protein expression levels and exhibit significant resistance to liver injury.

[Key words] liver injury; acetaminophen; sex differences; Sab

^{*} 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2022CFB112)。 [△] 通信作者, E-mail: zj2005-2008@163.com。

急性肝损伤是威胁人类健康的常见疾病之一^[1]。研究表明,由于不同性别间激素水平及肝毒素代谢水平上存在差异性,导致女性(雌性)在毒素诱导的急性肝损伤易感性方面低于男性(雄性),其调控机制一直受到研究者的关注,也是急性肝损伤研究领域中的热点^[2]。作者在前期分离了雄性、雌性小鼠肝脏的线粒体并进行对比分析,发现雄性小鼠中的磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(phospho-c-Jun N-terminal kinase, p-JNK)水平和活性氧(reactive oxygen species, ROS)反应敏感性更高。本研究旨在探讨 SH3 结构域结合蛋白(SH3 domain-binding protein, Sab)在性别差异性急性肝损伤中的具体作用机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性 C57BL/6N 小鼠和雌性 C57BL/6N 小鼠(6~8 周)购自 Envigo 动物中心。小鼠饲养环境:温度 18~28℃,相对湿度 40%~80%,每天进食正规鼠粮。本实验符合《实验室动物饲养和使用条例》并通过武汉大学人民医院伦理委员会审查。p-JNK、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、类固醇受体辅激活因子(steroid receptor coactivator, Src)、磷酸化类固醇受体辅激活因子(phospho-steroid receptor coactivator, P-Src)、鸟氨酸氨甲酰基转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)、抗增殖蛋白 1(prohibitin 1, PHB1)、雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)均购于美国 Santa Cruz 公司;GAPDH、ER α 化学配体激活剂丙基吡唑三醇(propyl pyrazole triol, PPT)购于美国 Sigma 公司;Sab 购于美国 Ab-bomax 公司;ER α 受体拮抗剂富维司琼购于美国 Selleckchem 公司;ALT 活性检测试剂盒购于维百奥(北京)生物科技有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色液购于上海 Sangon Biotech 有限公司。shRNA 腺病毒载体 Ad-lacZ 和 Ad-Sab 购于美国 Invitrogen 公司;荧光显微镜购于日本 Olympus 公司;核酸电泳槽购于北京六一仪器厂。

1.2 方法

1.2.1 标本收集与分组处理

将雌性小鼠和雄性小鼠随机分为对照组、乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)急性肝损伤组、Ad-Sab 组、雌激素受体拮抗组和雌激素受体激活组。对照组雌性和雄性小鼠不做额外处理。APAP 急性肝损伤组选取雌性和雄性小鼠各 5 只,给予腹腔内给予 APAP 200 mg/kg 4 h,检测肝脏组织损伤,以及 p-JNK 和 Sab 表达情况。Ad-Sab 组选取雄性小鼠 10 只,各选 5 只于尾静脉分别注射 2.5×10^9 IU 剂量的

Ad-lacZ 或 Ad-Sab,处理 14 d 后检测 Sab 表达情况;随后,腹腔内给予 APAP 200 mg/kg 4 h,检测肝脏组织损伤情况。雌激素受体拮抗组,选取雌性小鼠 10 只,各选 5 只于尾静脉分别注射 2.5×10^9 IU 剂量的 Ad-lacZ 或 Ad-Sab,处理 14 d,检测 Sab 表达情况;选取雌性小鼠 10 只,各选 5 只分别采用富维司琼 2.5 mg/kg 处理,检测 Sab 表达情况;选取雌性小鼠 10 只,各选 5 只于尾静脉分别注射 2.5×10^9 IU 剂量的 Ad-lacZ 或 Ad-Sab,处理 14 d 后采用富维司琼 2 mg/kg 处理,给予腹腔内给予 APAP 200 mg/kg 4 h,检测肝脏组织损伤情况。雌激素受体激活组选取雄性小鼠 5 只,采用 ER α 配体激活剂 PPT 处理,给予腹腔内给予 APAP 200 mg/kg 4 h,检测肝脏组织损伤情况。以上各组小鼠在完成对应处理后收集肝脏组织、血清,随即进行 ALT、AST 检测,HE 染色和 Western blot 实验。

1.2.2 HE 染色

小鼠肝脏组织置于蔗糖溶液中脱水,最后将肝组织包埋,放置于冰冻切片机中,20 min 速冻,切取厚度为 10 μ m 的肝冠状切片。HE 染色肝脏组织切片 5 min,然后用清水冲洗切片,0.1%盐酸乙醇分色 15 s,最后将组织切片放入 95%乙醇脱水并用二甲苯澄清,装片。

1.2.3 Western blot 实验

小鼠肝脏组织置于冰上,用冷 PBS 清洗两遍。向组织中加入裂解液并进行匀浆,然后放置于冰上 1 h,4℃下 2 000 r/min 离心 10 min;将上清液转移至新的离心管,4℃下 12 000 r/min 离心 10 min,此上清为细胞质蛋白,将上清液转移至新的离心管中并保存于-20℃冰箱。向沉淀加入裂解液,然后放置于冰上 1 h,4℃下 10 000 r/min 离心 5 min,将上清液转移至新的离心管中并保存于-20℃冰箱,此蛋白为线粒体蛋白。将 30 μ g 蛋白和上样缓冲液混合后,上样在 10%分离胶/5%积层胶上进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳。应用电转移将电泳分离后的蛋白转移至硝酸纤维素滤膜上,滤膜经 5%脱脂奶粉-PBS 溶液于室温封闭 1 h 后,一抗孵育过夜。滤膜经 PBS 缓冲液清洗 3 次后,再与辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)交联的二抗室温下孵育 1 h。滤膜经 PBS 缓冲液清洗 3 次后,应用增强的化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)法显影。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 和 GraphPadPrism7.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 雌性对急性肝损伤的抵抗力与低 Sab 表达有关

APAP 急性肝损伤组雄性小鼠肝脏损伤程度大于雌性小鼠;雄性小鼠细胞质和线粒体中 p-JNK 活性高于雌性小鼠,差异有统计学意义($P<0.05$);雄性小鼠 Sab 表达水平低于雌性小鼠,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

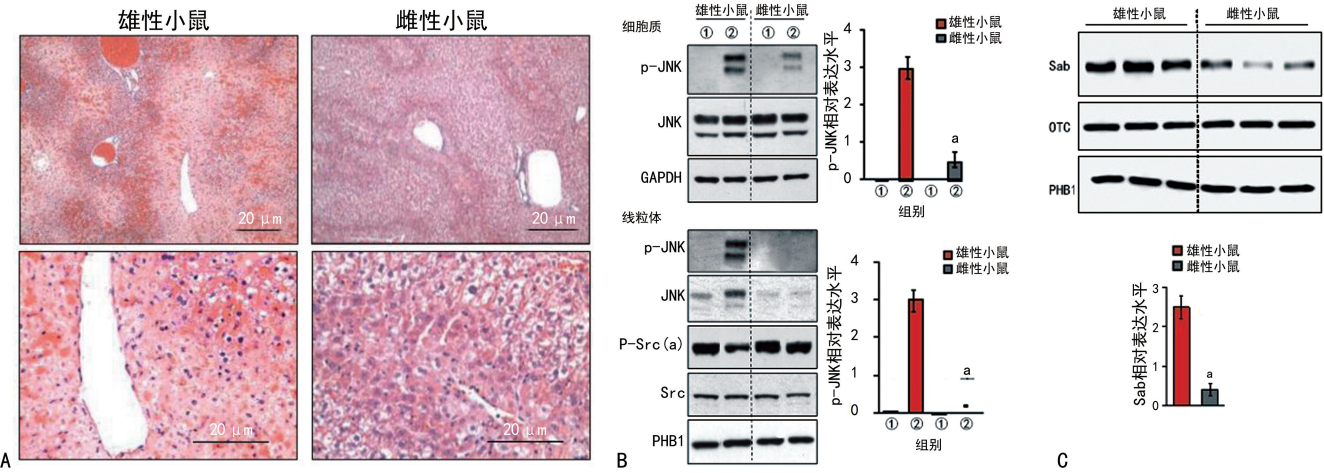
2.2 Sab 高表达对雄性小鼠肝脏毒性易感性的影响

Ad-Sab 组中,注射 Ad-Sab 的雄性小鼠肝脏 Sab 表达水平高于注射 Ad-lacZ 的雄性小鼠,差异有统计学意义($P<0.05$);注射 Ad-Sab 的雄性小鼠肝脏损伤程度大于注射 Ad-lacZ 的雄性小鼠;注射 Ad-Sab 的雄性小鼠 ALT 水平高于注射 Ad-lacZ 的雄性小鼠 [$(10\,000\pm100)$ U/L *vs.* $(5\,800\pm200)$ U/L],差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

2.3 ER α 拮抗剂和激动剂对小鼠的影响

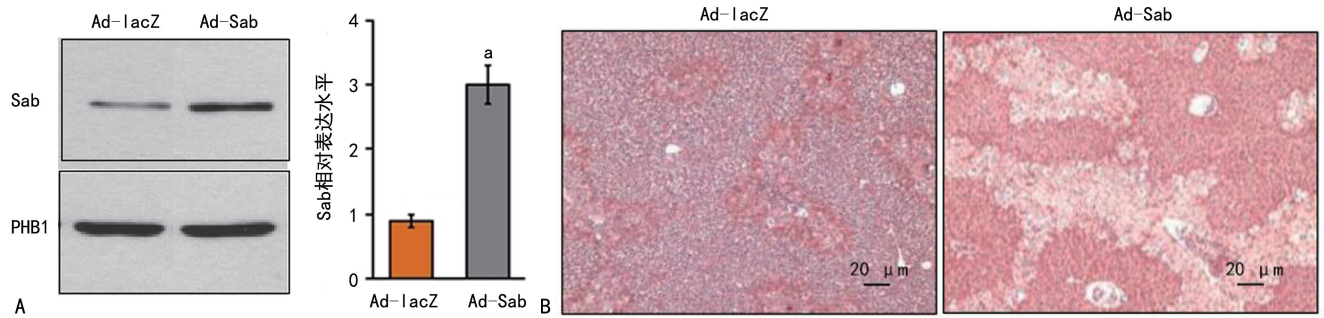
雌激素受体拮抗组雌性小鼠仅采用 Ad-Sab 处理

不会增加 Sab 表达;雌激素受体拮抗组雌性小鼠仅采用富维司琼处理时,Sab 表达水平随富维司琼剂量增加而提高,采用富维司琼 5 mg/kg 处理的雌性小鼠 Sab 表达高于对照组雌性小鼠,差异有统计学意义($P<0.05$);采用 Ad-Sab+富维司琼处理的雌性小鼠在给予 APAP 200 mg/kg 4 h 后,相比 Ad-lacZ+富维司琼处理的雌性小鼠出现明显的肝脏组织坏死,ALT 水平高于后者 [$(9\,500\pm250)$ U/L *vs.* $(1\,800\pm300)$ U/L],差异有统计学意义($P<0.05$)。为了进一步阐述 ER α 在 Sab 水平性别差异机制中的作用,采用强效且特异性较强的 ER α 配体激活剂 PPT 处理雄性小鼠,结果显示,雌激素受体激活组雄性小鼠受 PPT 保护,肝脏组织损伤小于对照组雄性小鼠,ALT 水平低于对照组雄性小鼠 [$(2\,100\pm600)$ U/L *vs.* $(13\,800\pm420)$ U/L],差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3。



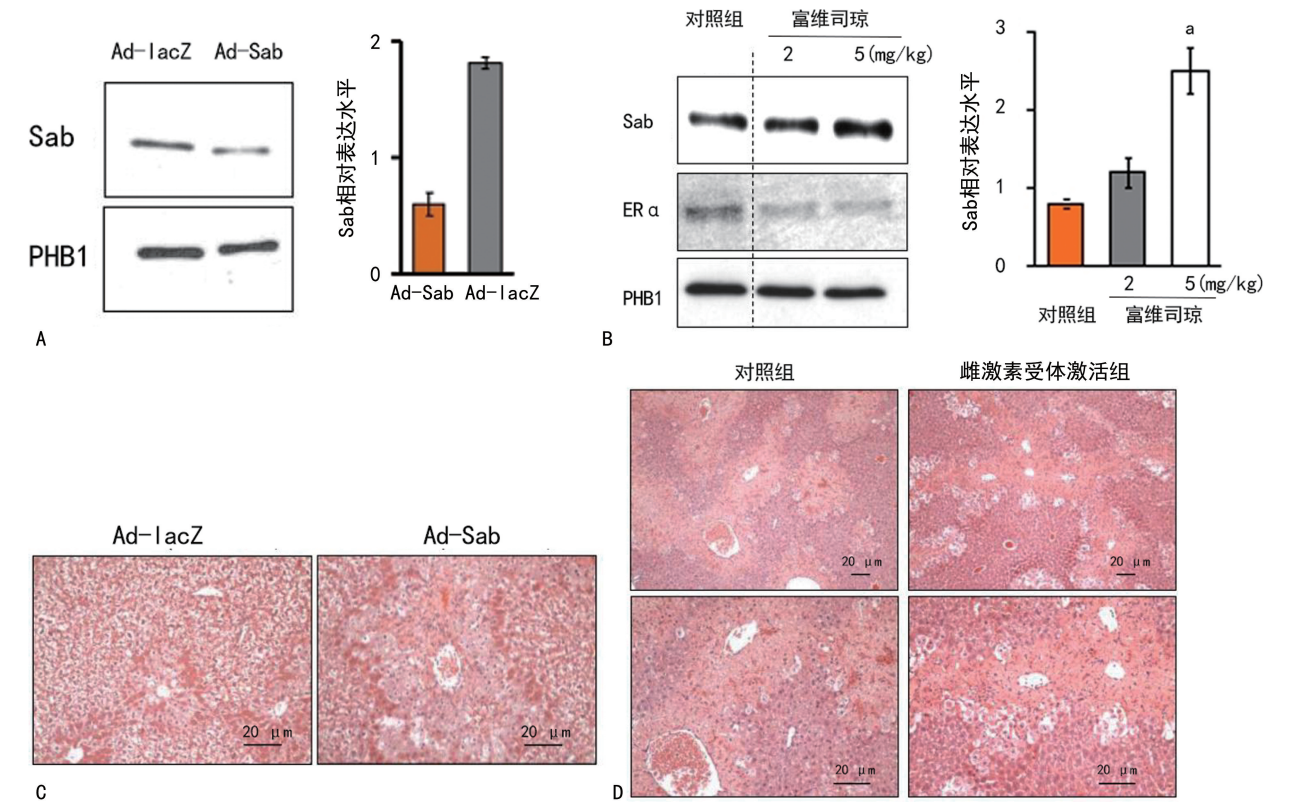
A: APAP 急性肝损伤组小鼠肝脏组织病理图(HE 染色);B: Western blot 检测对照组与 APAP 急性肝损伤组小鼠肝脏组织细胞质和线粒体中 p-JNK 表达情况;C: Western blot 检测 APAP 急性肝损伤组小鼠肝脏组织线粒体 Sab 表达情况;①:对照组;②: APAP 急性肝损伤组;^a: $P<0.05$, 与同组雄性小鼠比较。

图 1 雄性小鼠和雌性小鼠 p-JNK 和 Sab 的表达差异



A: Western blot 检测雄性小鼠接受 Ad-lacZ 或 Ad-Sab 处理后 Sab 表达水平;B: 雄性小鼠接受 Ad-lacZ 或 Ad-Sab 处理后肝脏组织病理图(HE 染色)。

图 2 Sab 高表达对雄性小鼠肝脏毒性易感性的影响



A: Western blot 检测雌激素受体拮抗组雌性小鼠仅接受 Ad-lacZ 或 Ad-Sab 处理后 Sab 表达情况;B: Western blot 检测雌激素受体拮抗组雌性小鼠仅接受富维司琼处理后 Sab 表达情况;C: 雌激素受体拮抗组雌性小鼠接受 Ad-lacZ 或 Ad-Sab+富维司琼处理后的肝脏组织病理图(HE 染色);D: 雌激素受体激活组与对照组雄性小鼠肝脏组织病理图(HE 染色);^a: $P<0.05$, 与对照组比较。

图 3 ERα 拮抗剂和激动剂对小鼠的影响

3 讨 论

急性肝损伤已经成为威胁人类健康的常见疾病之一,其危害不容忽视。在美国,APAP 是导致急性药物性肝损伤的最常见病因,占全部病例的一半以上^[2-4]。我国一项急性药物性肝损伤发病率和原因的回顾性研究发现,一般人群的年发病率高于西方国家报道的发病率,且女性对某些药物表现出更高的易感性^[5]。为此,筛选和鉴定药物及其代谢产物导致急性肝损伤关键调控因子,研发新型靶向药物阻断肝损伤的发生与发展进程,对提高急性肝损伤患者的生存率和改善患者的肝功能具有重要意义。

WIN 等^[6]在 2006 年发现 APAP 会引起急性肝损伤,该过程中 p-JNK 与肝细胞线粒体膜骨架蛋白 Sab 发生结合并共同转移至线粒体内,进而调控一系列的生物学效应。APAP 肝毒性的机制中^[7-9],线粒体中有部分 APAP 转化为有毒中间产物对乙酰基-对苯醌亚胺,经历共价结合等过程并消耗谷胱甘肽,线粒体功能受到损伤,导致 ROS 释放增加,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联反应,导致 p-JNK 的表达增加^[10-11]。JNK 是一种重要的应激活化蛋白激酶^[12],是 MAPK 信号通路中的亚类^[13],在介导肝损伤发生、发展,激活相关信号调控网络过程中发挥重要作用^[14]。前期研究发现,持续的 JNK 激活调控 B 淋巴细胞瘤家族成

员活性,并通过控制线粒体外膜通透性大小,决定细胞色素 C 和其他凋亡蛋白的释放程度^[15-17],这一系列研究中,Sab 发挥着重要作用。Sab 是一种线粒体外膜蛋白^[18],靶向目标为 JNK,也是 JNK 的底物^[19]。当 JNK 发生磷酸化并与 Sab 发生结合后,导致线粒体的呼吸链受到损伤,ROS 产生增加又进一步加重线粒体的损害。

Sab 是一种与 JNK 发生相互作用的蛋白^[20-23],由 WILTSHIRE 等^[24]通过蛋白-蛋白相互作用筛查发现。Sab 具有与布鲁顿酪氨酸激酶的 SH3 结构域发生结合的能力。该蛋白质的 N 端形成延伸的卷曲螺旋结构,该结构包含 SH3 结构域。激酶相互作用基序(kinase interaction motif, KIM)和磷酸化受体位点位于 C 端内。除了 KIM 和磷酸化受体位点外, C 端没有任何可识别的特征,也没有与其他任何已知蛋白质的相似性^[25-27]。

本研究结果显示,在 APAP 诱导的肝损伤模型中,雄性小鼠中的肝细胞特异性 Sab 缺失阻止了 p-JNK 的持续活性和肝损伤。在 APAP 处理的雌性小鼠和雄性小鼠肝脏中 JNK1 和 JNK2 表达没有差异,但是雌性小鼠中 p-JNK 的活性明显下降,雌性小鼠与雄性小鼠相比具有明显的肝毒性抵抗性,对 APAP 毒性易感性存在明显的性别差异。与其他类固醇激素相似,雌激素很容易穿透细胞膜^[28]。一旦进入细胞,

雌激素就会与 ER 发生结合,从而调控一系列基因的表达。ER 包括 ER α 和 ER β 两种编码基因,前者主要存在于肝脏中,在雌性小鼠中的表达水平高于雄性小鼠^[29]。雌激素发挥作用是通过 ER 介导,ER 与 DNA 结合并调控基因表达二聚体核蛋白^[30]。本实验中使用 ER α 拮抗剂处理雌性小鼠,随着剂量的增加,ER α 表达水平下降,而 Sab 表达水平上升。Sab 移位至线粒体后导致呼吸抑制、ROS 增加及急性肝损伤。对雌性、雌性小鼠肝脏的线粒体进行分析对比,发现雌性小鼠中 Sab 的表达水平和 ROS 水平更高。

综上所述,在急性肝损伤中,p-JNK 与 Sab 结合后转移至线粒体内,导致线粒体通透性孔的开放和线粒体发生去极化,氧化磷酸化反应解偶联,线粒体发生肿胀导致外膜发生破裂。随后影响肝细胞的呼吸反应、氧化应激等反应,最后导致肝细胞发生坏死及凋亡。雌性小鼠表达的 Sab 水平较雄性小鼠明显更低,其对急性肝损伤具有抵抗力。Sab 的表达水平决定急性肝损伤的严重程度。本研究深化了 Sab 作为急性肝损伤的药物靶标的潜在应用价值,为临床开发治疗急性肝损伤药物提供更多的理论依据,也为后续转化医学研究奠定了基础。

参考文献

[1] EVA B,RAPHAEL W,ULRIK F,et al. Mouse models of acute and chronic hepacivirus infection[J]. Science,2017,357(6347):204-208.

[2] WALESKY C M,KOLB K E,WINSTON C L, et al. Functional compensation precedes recovery of tissue mass following acute liver injury [J]. Nat Commun,2020,11(1):5785.

[3] ASHWANI K S,ALEXANDRE L,VIJAY H S,et al. Grand rounds;alcoholic hepatitis[J]. J Hepatol,2018,69(2):534-543.

[4] GUNAWAN B K,LIU Z X,HAN D,et al. C-jun n-terminal kinase plays a major role in murine acetaminophen hepatotoxicity[J]. Gastroenterology,2006,131(1):165-178.

[5] KOTULKAR M,PAINE-CABRERA D,ABERNATHY S,et al. Role of HNF4 α -cMyc interaction in liver regeneration and recovery after acetaminophen-induced acute liver injury[J]. Hepatology,2023,78(4):1106-1117.

[6] WIN S,THAN T A,ZHANG J,et al. New insights into the role and mechanism of c-Jun-N-terminal kinase signaling in the pathobiology of liver diseases [J]. Hepatology, 2018, 67 (5): 2013-2024.

[7] XU L,YANG Y,WEN Y,et al. Hepatic re-

cruitment of eosinophils and their protective function during acute liver injury[J]. J Hepatol,2022,77(2):344-352.

[8] CHEN S,LU Z,JIA H,et al. Hepatocyte-specific Mas activation enhances lipophagy and fatty acid oxidation to protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. J Hepatol,2023,78(3):543-557.

[9] GUO C,LIU W,LIU Z,et al. Scavenger receptor a is a major homeostatic regulator that restrains drug-induced liver injury[J]. Hepatology,2023,78(1):45-57.

[10] KIRSCH K,ZEKE A,TOKE O,et al. Coregulation of the transcription controlling ATF2 phosphoswitch by JNK and p38[J]. Nat Commun,2020,11(1):5769.

[11] XIANG X,FENG D,HWANG S,et al. Interleukin-22 ameliorates acute-on-chronic liver failure by reprogramming impaired regeneration pathways in mice[J]. J Hepatol,2020,72(4):736-745.

[12] NADEL G,MAIK-RACHLINE G,SEGER R. JNK cascade-induced apoptosis;a unique role in GqPCR signaling[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (17):13527.

[13] KATZENGRUBER L,SANDER P,LAUFER S. MKK4 inhibitors-recent development status and therapeutic potential[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(8):7495.

[14] WIN S,THAN T A,FERNANDEZ-CHECA J C,et al. JNK interaction with Sab mediates ER stress induced inhibition of mitochondrial respiration and cell death [J]. Cell Death Dis, 2014,5:e989.

[15] 梁宗英,杨阳,郑竞雄,等. 乙酰基转移酶抑制剂对食管癌细胞 KAT5、Survivin 乙酰化水平及细胞增殖和迁移的影响[J]. 重庆医学,2023, 52 (2):167-171.

[16] WIN S,THAN T A,KAPLOWITZ N. c-Jun-N terminal kinase-mediated degradation of gamma-glutamylcysteine ligase catalytic subunit inhibits GSH recovery after acetaminophen treatment;role in sustaining JNK activation and liver injury[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38 (16):1071-1081.

[17] FENG J,YE S,HAI B,LOU Y,et al. RNF115/BCA2 deficiency alleviated acute liver injury in mice by promoting autophagy and inhibiting inflammatory response[J]. Cell Death Dis,2023,

- 14(12):855.
- [18] WIN S, THAN T A, KAPLOWITZ N. Mitochondrial P-JNK target, SAB (SH3BP5), in regulation of cell death[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1359152.
- [19] WIN S, MIN R W M, ZHANG J, et al. Hepatic mitochondrial SAB deletion or knockdown alleviates diet-induced metabolic syndrome, steatohepatitis, and hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6): 3127-3145.
- [20] MIN R, AUNG F, LIU B, et al. Mechanism and therapeutic targets of c-Jun-N-terminal kinases activation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 2035.
- [21] OANH N, LEE H S, KIM Y H, et al. Regulation of nuclear DNA damage response by mitochondrial morphofunctional pathway[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(16): 9247-9259.
- [22] WANG X, LIU X, GUO S W. Perioperative suppression of schwann cell dedifferentiation reduces the risk of adenomyosis resulting from endometrial-myometrial interface disruption in mice[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1218.
- [23] TORRES S, BAULIES A, INSAUSTI-URKIA N, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 552-568.
- [24] WILTSHIRE C, GILLESPIE D A, MAY G H. Sab (SH3BP5), a novel mitochondria-localized JNK-interacting protein [J]. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32(6): 1075-1077.
- [25] SARA D T, VALERIA B, GIOVANNA P, et al. Dietary essential amino acids restore liver metabolism in ovariectomized mice via hepatic estrogen receptor α [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6883.
- [26] GUAN J, ZHOU W, HAFNER M, et al. Therapeutic ligands antagonize estrogen receptor function by impairing its mobility [J]. *Cell*, 2019, 178(4): 949-963.
- [27] JUNG Y S, RADHAKRISHNAN K, KIM H J, et al. Macrophage stimulating protein is a novel transcriptional target of estrogen related receptor gamma in alcohol-intoxicated mice[J]. *Cell Signal*, 2024, 116: 111059.
- [28] DELLA T S, BENEDUSI V, PEPE G, et al. Dietary essential amino acids restore liver metabolism in ovariectomized mice via hepatic estrogen receptor alpha[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6883.
- [29] WANG H H, DE BARI O, ARNATT C K, et al. Activation of estrogen receptor g protein-coupled receptor 30 enhances cholesterol lithogenesis in female mice [J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2077-2089.
- [30] MATIC M, BRYZGALOVA G, GAO H, et al. Correction: estrogen signaling and the metabolic syndrome: targeting the hepatic estrogen receptor alpha action[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0217526.

(收稿日期: 2024-06-29 修回日期: 2024-12-18)

(编辑: 张芃捷)

(上接第 566 页)

- [38] WANG J, ZENG J, ZHANG C, et al. Optimized ventilation strategy for surgery on patients with obesity from the perspective of lung protection: a network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1032783.
- [39] OLDMAN A H, MARTIN D S, FEELISCH M, et al. Effects of perioperative oxygen concentration on oxidative stress in adult surgical patients: a systematic review[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(3): 622-632.
- [40] WANG X, GUO K, SUN J, et al. Semirecumbent positioning during anesthesia recovery and postoperative hypoxemia[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(6): e2416797.
- [41] LANGERON O, BIRENBAUM A, LE SACHÉ F, et al. Airway management in obese patient [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80(3): 382-392.
- [42] KATASANI T, HOLT G, AL-KHYATT W, et al. Peri and postoperative outcomes for obstructive sleep apnoea patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2023, 33(7): 2016-2024.
- [43] LI R, LIU L, WEI K, et al. Effect of noninvasive respiratory support after extubation on postoperative pulmonary complications in obese patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2023, 91: 111280.

(收稿日期: 2024-05-14 修回日期: 2024-12-12)

(编辑: 姚 雪)